(19) Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle

Bureau international



I COSTA TRANSPORTO COLOTO CORTO CORTO CORTO CORTO DE UN COSTA COMO CORTO CARRO COMO COMO COMO CORTO COSTA COMO

(43) Date de la publication internationale 12 août 2004 (12.08.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale WO 2004/067550 A3

- (51) Classification internationale des brevets⁷:
 A61K 31/575, A61P 3/10, 25/28, 35/00
- (21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2004/000151

(22) Date de dépôt international:

22 janvier 2004 (22.01.2004)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication:

français

- (30) Données relatives à la priorité : 03/00646 22 janvier 2003 (22.01.2003) FF
- (71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US): CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIEN-TIFIQUE [FR/FR]; 3, rue Michel-Ange, F-75794 Paris Cedex 16 (FR).
- (72) Inventeurs; et
- (75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement): RUAT, Martial [FR/FR]; 2, rue du Clos St Cyr, F-92340 Bourg-la-Reine (FR). TRAIFFORT, Elisabeth [FR/FR]; 21, rue Lalande, F-75014 Paris (FR). FAURE, Hélène [FR/FR]; 84, allée des Fours Blancs, F-91190 Gif-sur-Yvette (FR).

- (74) Mandataire: CABINET ORES; 36, rue de St Pétersbourg, F-75008 Paris (FR).
- (81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée:

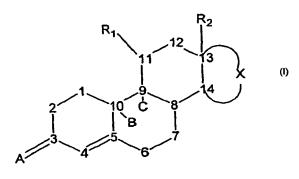
avec rapport de recherche internationale

(88) Date de publication du rapport de recherche internationale: 14 octobre 2004

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: NOVEL USE OF MIFEPRISTONE AND DERIVATIVES THEREOF AS HEDGEHOG PROTEIN SIGNALLING PATHWAY MODULATORS AND APPLICATIONS OF SAME

(54) Titre: NOUVELLE UTILISATION DE LA MIFEPRISTONE ET DE SES DERIVES COMME MODULATEURS DE LA VOIE DE SIGNALISATION DES PROTEINES HEDGEHOG ET SES APPLICATIONS



- (57) Abstract: The invention relates to a novel use of compounds having formula (I), including mifepristone (RU 486 or RU 38 486) and the derivative salts thereof, for the preparation of a medicament that can modulate (activate or inhibit) the Hedgehog protein signalling pathway, which is intended for the treatment of pathologies involving a tissue dysfunction linked to deregulation of said pathway.
- (57) Abrégé: La présente invention est relative à une nouvelle utilisation des composés de formule (I): incluant la mifépristone (RU 486 ou RU 38 486) et des sels dérivés, pour la préparation d'un médicament capable de moduler (activer ou inhiber) la voie de signalisation des protéines Hedgehog, destiné au traitement des

pathologies impliquant un dysfonctionnement tissulaire lié à une dérégulation de cette voie tels que des tumeurs choisies parmi les tumeurs du tissu nerveux (médulloblastomes, tumeurs primitives neuroectodermiques, glioblastomes, méningiomes et oligodendrogliomes), les tumeurs cutanées (carcinomes basocellulaires, trichoépithéliomes), les tumeurs des tissus musculaires et osseux (rhabdomyosarcomes, ostéosarcomes) et les tumeurs d'autres tissus (rein, vessie); Des pathologies de type neuro-dégénératif et du diabète.

7O 2004/067550 A3 ||||||||||||||||

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

International Application No PCT/FR2004/000151

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/575 A61 A61P3/10 A61P25/28 A61P35/00 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC **B. FIELDS SEARCHED** Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K A61P IPC 7 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, EMBASE, BIOSIS, WPI Data C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages Relevant to claim No. Category 9 1 - 13KOIDE S S: "Mifepristone. Auxiliary X therapeutic use in cancer and related disorders." THE JOURNAL OF REPRODUCTIVE MEDICINE. JUL 1998, vol. 43, no. 7, July 1998 (1998-07), pages 551-560, XP008031509 ISSN: 0024-7758 abstract -/--Patent family members are listed in annex. Further documents are listed in the continuation of box C. X Special categories of cited documents: "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such docu-"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or ments, such combination being obvious to a person skilled in the art. other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "&" document member of the same patent family Date of mailing of the international search report Date of the actual completion of the international search -6.07.200421 June 2004 Authorized officer Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016

A. Jakobs

	** A DOCUMENTO CONCIDENCE TO BE DELEVANT	PC1/1 R2004/000131		
	tion) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, or the relevant passages	. is stant to stant to		
Х	WEISS B D: "RU 486. The progesterone antagonist." ARCHIVES OF FAMILY MEDICINE. JAN 1993, vol. 2, no. 1, January 1993 (1993-01), pages 63-69; disc, XP008031514 ISSN: 1063-3987 abstract page 64; table 1 page 66, column 2, paragraph 3 - page 67, column 1, paragraph 2	1-13		
x	HAAK H R ET AL: "Successful mifepristone treatment of recurrent, inoperable meningioma." LANCET. 14 JUL 1990, vol. 336, no. 8707, 14 July 1990 (1990-07-14), pages 124-125, XP001189603 ISSN: 0140-6736 abstract	1-13		
x	BONELLI R M: "[Mifepristone (RU 486)]" DISKUSSIONSFORUM MEDIZINISCHE ETHIK. 1992, no. 6-7, 1992, pages XXXVIII-XLIII, XP008031506 page XLI, column 2, paragraph 2 - page XLII, column 2, paragraph 5	1-13		
X	OLSON J J ET AL: "Hormonal manipulation of meningiomas in vitro." JOURNAL OF NEUROSURGERY. JUL 1986, vol. 65, no. 1, July 1986 (1986-07), pages 99-107, XP008031507 ISSN: 0022-3085 abstract	1-13		
X	FRYER C J ET AL: "Selective activation of the glucocorticoid receptor by steroid antagonists in human breast cancer and osteosarcoma cells." THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY. 9 JUN 2000, vol. 275, no. 23, 9 June 2000 (2000-06-09), pages 17771-17777, XP002285331 ISSN: 0021-9258 abstract	1-13		

C.(Continue	ation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	7 C1/1 R2004/000131		
Category °	Citation of document, with Indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		
X	BEHL ET LA: "Protection Against Oxidative Stress-induced Neuronal Cell Death- A novel Role for RU486" EUROPEAN JOURNAL OF NEUROSCIENCE, OXFORD UNIVERSITY PRESS, GB, vol. 9, no. 5, 1 May 1997 (1997-05-01), pages 912-920, XP002080517 ISSN: 0953-816X abstract	1-11,14		
X	WO 00/24390 A (LAM FRED CHIU LAI; UNIV BRITISH COLUMBIA (CA); REINER PETER B (CA)) 4 May 2000 (2000-05-04) abstract; claims 1-11,15-20	1-11,14		
X	WO 98/48784 A (LAM FRED CHIU LAI; UNIV BRITISH COLUMBIA (CA); REINER PETER B (CA)) 5 November 1998 (1998-11-05) abstract; claims 1-11,16-20	1-11,14		
X	BELANOFF J K ET AL: "SLOWING THE PROGRESSION OF COGNITIVE DECLINE IN ALZHEIMER'S DISEASE USING MIFEPRISTONE" JOURNAL OF MOLECULAR NEUROSCIENCE, BIRKHAEUSER, CAMBRIDGE, MA, US, vol. 19, no. 1/2, August 2002 (2002-08), pages 201-206, XP009030048 ISSN: 0895-8696 abstract; table 1	1-11,14		
X	WO 99/59596 A (BELANOFF JOSEPH K; SCHATZBERG ALAN F (US); UNIV LELAND STANFORD JUNIO) 25 November 1999 (1999-11-25) abstract; claims 1-8	1-11,14		
X	US 4 386 085 A (TEUTSCH JEAN G ET AL) 31 May 1983 (1983-05-31) abstract; example 6 column 27, lines 27-37	1-11,15		
X	WO 98/27986 A (ZYMOGENETICS INC) 2 July 1998 (1998-07-02) abstract; examples 1,2; tables 1,2	1-11,15		
X	GETTYS ET AL: "Ru-486 (mifepristone) ameliorates diabetes but does not correct deficient beta-adrenergic signalling in adipocytes from mature C57Bl/6J-ob/ob mice" INTERNATIONAL JOURNAL OF OBESITY, NEWMAN PUBLISHING, LONDON, GB, vol. 21, no. 10, October 1997 (1997-10), pages 865-873, XP002117766 ISSN: 0307-0565 abstract	1-11,15		

information on patent family members

Patent document cited in search report	Publication date		Patent family member(s)		Publication date
	A 04-05-2000	AU AU CA EP	2002037843 762593 1112800 2348019 1123090 2002528411 0024390 6660725	B2 A A1 A1 T A1	28-03-2002 26-06-2003 15-05-2000 04-05-2000 16-08-2001 03-09-2002 04-05-2000 09-12-2003
WO 9848784	A 05-11-1998	WO	7260398 2285948 0979086 2002504895 9848784 2002037843 6660725	A1 A2 T A2 A1	24-11-1998 05-11-1998 16-02-2000 12-02-2002 05-11-1998 28-03-2002
WO 9959596	A 25-11-1999	AU AU CA CN EP JP NZ WO US	756818 9683398 2328411 1130200 1076562 2003505336 507449 9959596 6369046	A A1 B A1 T A	23-01-2003 06-12-1999 25-11-1999 10-12-2003 21-02-2001 12-02-2003 29-08-2003 25-11-1999 09-04-2002
US 4386085	A 31-05-1983	FRTTAUUUGAAABCCAEEESSIRUEPPJPPRTDT	23167	T T B2 A B2 A B2 A B2 A B2 D1 A A2 A1 A1 A A2 B B1 C B A A C B B1 R3 B1	16-07-1982 15-04-1985 15-11-1986 17-11-1988 17-04-1986 20-03-1986 15-07-1982 29-02-1996 10-09-1985 28-01-1986 25-04-1985 04-12-1986 10-07-1982 04-08-1982 13-06-1984 16-07-1983 01-03-1984 10-07-1989 28-12-1984 23-12-1987 28-06-1991 07-08-1991 07-08-1993 26-10-1982 10-11-1989 28-07-1993 26-10-1992 22-10-1987 25-04-1994 31-05-1995 01-02-1982

Information on patent family members

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date	
US 4386085 A			32 A 46 A 95 A 57 A	13-11-1987 23-12-1988 08-05-1984 27-08-1991 28-05-1985 06-01-1987 18-12-1990 24-11-1982	
WO 9827986 A	02-07-1998	AU 57290 WO 98279 US 59290	86 A1	17-07-1998 02-07-1998 27-07-1999	

Demande Internationale No PCT/FR2004/000151

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE CIB 7 A61K31/575 A61P3/10

A61P25/28

A61P35/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 7 A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, EMBASE, BIOSIS, WPI Data

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	KOIDE S S: "Mifepristone. Auxiliary therapeutic use in cancer and related disorders." THE JOURNAL OF REPRODUCTIVE MEDICINE. JUL 1998, vol. 43, no. 7, juillet 1998 (1998-07), pages 551-560, XP008031509 ISSN: 0024-7758 abrégé	1-13

Categories speciales de documents cites:	"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la
"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent	date de priorité et n'appartenenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date	"X" document particulièrement pertinent; l'inven tion revendiquée ne peut
"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de	être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) "Y" document particulièrement pertinent; l'inven tion revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens "P" document publié avant la date de dépôt international, mals postérieurement à la date de priorité revendiquée

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée -6.07.200421 juin 2004 Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche Internationale Fonctionnaire autorisé Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016 A. Jakobs

	•	PC1/FR20	R2004/000151		
	OCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS				
Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages p	ertinents	no. des revendications visées		
X .	WEISS B D: "RU 486. The progesterone antagonist." ARCHIVES OF FAMILY MEDICINE. JAN 1993, vol. 2, no. 1, janvier 1993 (1993-01), pages 63-69; disc, XP008031514 ISSN: 1063-3987 abrégé page 64; tableau 1 page 66, colonne 2, alinéa 3 - page 67, colonne 1, alinéa 2		1-13		
X	HAAK H R ET AL: "Successful mifepristone treatment of recurrent, inoperable meningioma." LANCET. 14 JUL 1990, vol. 336, no. 8707, 14 juillet 1990 (1990-07-14), pages 124-125, XP001189603 ISSN: 0140-6736 abrégé		1-13		
x	BONELLI R M: "[Mifepristone (RU 486)]" DISKUSSIONSFORUM MEDIZINISCHE ETHIK. 1992, no. 6-7, 1992, pages XXXVIII-XLIII, XP008031506 page XLI, colonne 2, alinéa 2 - page XLII, colonne 2, alinéa 5		1-13		
x	OLSON J J ET AL: "Hormonal manipulation of meningiomas in vitro." JOURNAL OF NEUROSURGERY. JUL 1986, vol. 65, no. 1, juillet 1986 (1986-07), pages 99-107, XP008031507 ISSN: 0022-3085 abrégé	-	1-13		
X	FRYER C J ET AL: "Selective activation of the glucocorticoid receptor by steroid antagonists in human breast cancer and osteosarcoma cells." THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY. 9 JUN 2000, vol. 275, no. 23, 9 juin 2000 (2000-06-09), pages 17771-17777, XP002285331 ISSN: 0021-9258 abrégé		1-13		

		101/11/20					
C.(sulte) D	C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS						
Catégorie °	identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages p	ertinents	no. des revendications visées				
X	BEHL ET LA: "Protection Against Oxidative Stress-induced Neuronal Cell Death- A novel Role for RU486" EUROPEAN JOURNAL OF NEUROSCIENCE, OXFORD UNIVERSITY PRESS, GB, vol. 9, no. 5, 1 mai 1997 (1997-05-01), pages 912-920, XP002080517 ISSN: 0953-816X abrégé		1-11,14				
X	WO 00/24390 A (LAM FRED CHIU LAI ; UNIV BRITISH COLUMBIA (CA); REINER PETER B (CA)) 4 mai 2000 (2000-05-04) abrégé; revendications 1-11,15-20		1-11,14				
X	WO 98/48784 A (LAM FRED CHIU LAI ; UNIV BRITISH COLUMBIA (CA); REINER PETER B (CA)) 5 novembre 1998 (1998-11-05) abrégé; revendications 1-11,16-20		1-11,14				
X	BELANOFF J K ET AL: "SLOWING THE PROGRESSION OF COGNITIVE DECLINE IN ALZHEIMER'S DISEASE USING MIFEPRISTONE" JOURNAL OF MOLECULAR NEUROSCIENCE, BIRKHAEUSER, CAMBRIDGE, MA, US, vol. 19, no. 1/2, août 2002 (2002-08), pages 201-206, XP009030048 ISSN: 0895-8696 abrégé; tableau 1		1-11,14				
X	WO 99/59596 A (BELANOFF JOSEPH K; SCHATZBERG ALAN F (US); UNIV LELAND STANFORD JUNIO) 25 novembre 1999 (1999-11-25) abrégé; revendications 1-8		1-11,14				
X	US 4 386 085 A (TEUTSCH JEAN G ET AL) 31 mai 1983 (1983-05-31) abrégé; exemple 6 colonne 27, ligne 27-37		1-11,15				
X	WO 98/27986 A (ZYMOGENETICS INC) 2 juillet 1998 (1998-07-02) abrégé; exemples 1,2; tableaux 1,2		1-11,15				
X	GETTYS ET AL: "Ru-486 (mifepristone) ameliorates diabetes but does not correct deficient beta-adrenergic signalling in adipocytes from mature C57Bl/6J-ob/ob mice" INTERNATIONAL JOURNAL OF OBESITY, NEWMAN PUBLISHING, LONDON, GB, vol. 21, no. 10, octobre 1997 (1997-10), pages 865-873, XP002117766 ISSN: 0307-0565 abrégé		1-11,15				

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

		PC1/FR2004/000151		
Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de famille de breve	Membre(s) de la Date de famiile de brevet(s) publication	
WO 0024390	A 04-05-2000	US 200203784 AU 76259 AU 111280 CA 234809 EP 112309 JP 200252844 WO 002439 US 666077	93 B2 90 A 19 A1 90 A1 11 T 90 A1	28-03-2002 26-06-2003 15-05-2000 04-05-2000 16-08-2001 03-09-2002 04-05-2000 09-12-2003
WO 9848784	A 05-11-1998	AU 726039 CA 228594 EP 097900 JP 200250489 WO 984878 US 200203784 US 666072	88 A1 86 A2 95 T 84 A2 83 A1	24-11-1998 05-11-1998 16-02-2000 12-02-2002 05-11-1998 28-03-2002 09-12-2003
WO 9959596	A 25-11-1999	AU 7568: AU 968339 CA 232841 CN 113020 EP 107656 JP 200350533 NZ 50744 WO 995956 US 636904	08 A 1 A1 10 B 52 A1 66 T 19 A	23-01-2003 06-12-1999 25-11-1999 10-12-2003 21-02-2001 12-02-2003 29-08-2003 25-11-1999 09-04-2002
US 4386085	A 31-05-1983	CA 119324 CA 119990 DE 326258 DE 327398 DK 408 EP 005711 EP 011043 ES 830578 ES 840149 FI 82004 FI 82004 FI 962550 HU 18518 IE 5259 JP 160833 JP 203498 JP 203498 JP 177728 JP 406687 KR 870193 LT 265 MD 20	7 T B2	16-07-1982 15-04-1985 15-11-1986 17-11-1988 17-04-1986 20-03-1986 15-07-1982 29-02-1996 10-09-1985 28-01-1986 25-04-1985 04-12-1986 10-07-1982 04-08-1982 13-06-1984 16-07-1983 01-03-1984 16-07-1989 28-12-1984 23-12-1987 28-06-1991 07-08-1990 16-10-1982 10-11-1989 28-07-1993 26-10-1992 22-10-1987 25-04-1994 31-05-1995 01-02-1982

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	,	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 4386085	A		SG SU US US US US US US	45987 G 1447289 A3 4447424 A 5043332 A 4519946 A 4634695 A 4978657 A 8200031 A	13-11-1987 23-12-1988 08-05-1984 27-08-1991 28-05-1985 06-01-1987 18-12-1990 24-11-1982
WO 9827986	A	02-07-1998	AU WO US	5729098 A 9827986 A1 5929058 A	17-07-1998 02-07-1998 27-07-1999